APRENDIZAJE Y ACTIVIDAD EN RATAS HORMONALMENTE MODIFICADAS EN SUS PRIMEROS DIAS DE VIDA.

(*Rattus norvegicus*, Rodentia)

JORGE ANTONIO NEGRONI

Los tratamientos hormonales realizados neonatalmente fueron una única inyección de 0,4 mg de testosterona a hembras (hembras androgenizadas) y la castración a machos, ambos durante el primer día de vida. Estos tratamientos producen una reversión permanente del patrón genético de liberación de gonadotrofinas por parte de la hipófisis, convirtiendo en el macho tratado su patrón acíclico en cíclico, y en la hembra su patrón cíclico en acíclico (4). Los ovarios de estas hembras no son capaces de ciclar, presentando permanentemente folículos maduros pero no cuerpos lúteos, hechos que indican falta de ovulación, el epitelio vaginal cornificado colabora además con un estado de estro permanente. Por otra parte, si en un macho castrado neonatalmente se implanta un ovario, se puede apreciar la formación de cuerpos lúteos, es decir que ese ovario es capaz de ciclar; esto sucede aún si la hembra donante está androgenizada. En ambos casos se han establecido otras correlaciones anatómicas y fisiológicas en correspondencia con los tratamientos además de experiencias en las que fué posible descartar una acción directa del tratamiento sobre la hipófisis.

La teoría más aceptada frente a estos hechos, es que el hipotálamo de los neonatos es un tejido funcionalmente indiferenciado y que la presencia de testosterona en esta etapa determina su diferenciación hacia características masculinas; su ausencia recíprocamente induciría un hipotálamo femenino. EStos hallazgos nos permiten referirnos a un sexo genético y a otro hormonal que en el animal normal coinciden, pero en los tratados no, pudiendo expresarse uno u otro dependiendo esta situación del aspecto considerado.

Desde el punto de vista del comportamiento sexual, es decir en test de apareo, homosexualidad, comportamiento materno, etc, se ha comprobado en general, que los animales tratados expresan su sexo hormonal (3, 5, 7 y 8).

Nos interesó investigar si otras funciones nerviosas no estrechamente ligadas al comportamiento sexual reproductivo podían estar revertidas también. Buscamos entonces tests que dieran dimorfismo sexual en ratas normales, pudiendo caracterizar dos de ellos estableciendo las condiciones experimentales y la forma de valorarlos. El dispositivo experimental consistió en una caja dividida en dos compartimentos de igual tamaño mediante un tabique, que presentaba una pequeña abertura que permitía el pasaje de una rata. El piso de la caja estaba construido con varillas de acero inoxidable permitiendo la descarga de un shock eléctrico en cualquiera de los compartimentos. En uno de los tests, la rata ubicada en uno de los lados, debía aprender a eludir un shock eléctrico pasando al lado contíguo no electrificado al presentarse una señal previa al shock. En el otro, el animal debía

* Instituto de Ingeniería Biomédica e Instituto de Biología y Medicina Experimental, Buenos Aires, Argentina.

permanecer en el compartimento donde había sido ubicado recordando una primera experiencia que le mostró el lado contíguo electrificado. Llamamos aprendizaje elusivo activo al primero de los test, y al segundo aprendizaje elusivo pasivo, o para abreviar, activo y pasivo respectivamente.

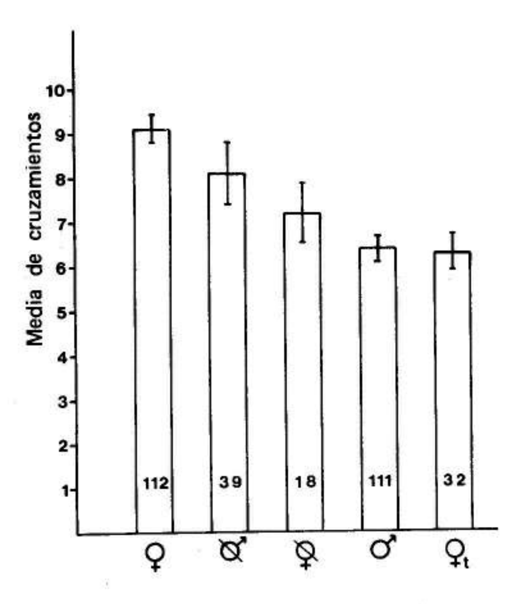


Fig. 1.– Actividad en la caja con iluminación homogénea. Las barras muestran las medias (± E. S.) de los cambios de compartimento para cada grupo. Los símbolos se indican en la figura 3, excepto el del grupo de las hembras castradas neonatalmente que ocupa la barra central (2).

El día antes de comenzar el activo cada rata por separado fue ubicada en la caja donde permaneció durante 5 minutos, contándose el número de cambios de compartimento como medida de su actividad. El histograma de la figura 1 muestra la actividad media de cada grupo, tanto tratados como normales; entre éstos, aparece un grupo adicional, el de las hembras castradas neonatalmente de las cuales no teníamos una hipótesis previa acerca de su comportamiento. El análisis estadístico permitió distinguir dos niveles de actividad, el nivel más alto correspondió a las hembras normales y a los machos castrados que no tuvieron diferencias significativas entre sí, pero cualquiera de ellos la tuvo con los grupos del nivel bajo constituido por los machos normales y las hembras androgenizadas. Las hembras castradas presentaron una actividad intermedia entre ambos niveles.

Luego en días sucesivos se realizaron 10 ensayos diarios de aprendizaje activo hasta completar 50. La respuesta de la rata fue considerada correcta cuando cruzaba el tabique antes de los 5 seg. de colocada en uno de los compartimentos. La figura 2 muestra la evolución diaria de las medias para cada grupo y un histograma que corresponde a las media totales. El análisis de los resultados mostró a las hembras normales como mejores que los restantes grupos que no tuvieron diferencias significativas entre sí. Los test estadísticos (Student) arrojaron los mismos resultados al considerar tanto las medias totales como las del quinto día. A pesar de que los histogramas de aprendizaje y actividad presentan un cuadro de desempeño similar, el ensayo de correlación entre las medidas de ambos tests para el conjunto de todos los grupos no alcanzó significación.

Con otros grupos vírgenes de todo ensayo, se realizó el aprendizaje pasivo. Como anteriormente se expuso, se tomó en primer lugar la medida de actividad. La única diferencia con la anterior medida consistió en que uno de los lados no estaba iluminado, respetando así el mismo ambiente en que luego se desarrollaría el aprendizaje, ya que teníamos la finalidad de establecer una correlación más estrecha entre actividad y aprendizaje pasivo. La figura 3 muestra los resultados de este test; la diferencia con la actividad en condiciones simétricas (ambos lados iluminados) consistió en que las hembras androgenizadas tuvieron un nivel alto de actividad ubicándose junto con las normales y los machos castrados, quedando los machos normales como único grupo en el nivel bajo. Todos los grupos pasaron la mayor parte del tiempo en el lado oscuro indicando preferencia por este lugar.

Durante el día siguiente cada rata fue colocada en el lado iluminado e inmediatamente luego del cruce hacia el compartimento oscuro, se cerró la abertura del tabique descargándose un shock eléctrico durante 5 seg. Los 8 días restantes fueron días de test, tomándose el tiempo empleado por cada rata en pasar al lado oscuro con un máximo de permanencia

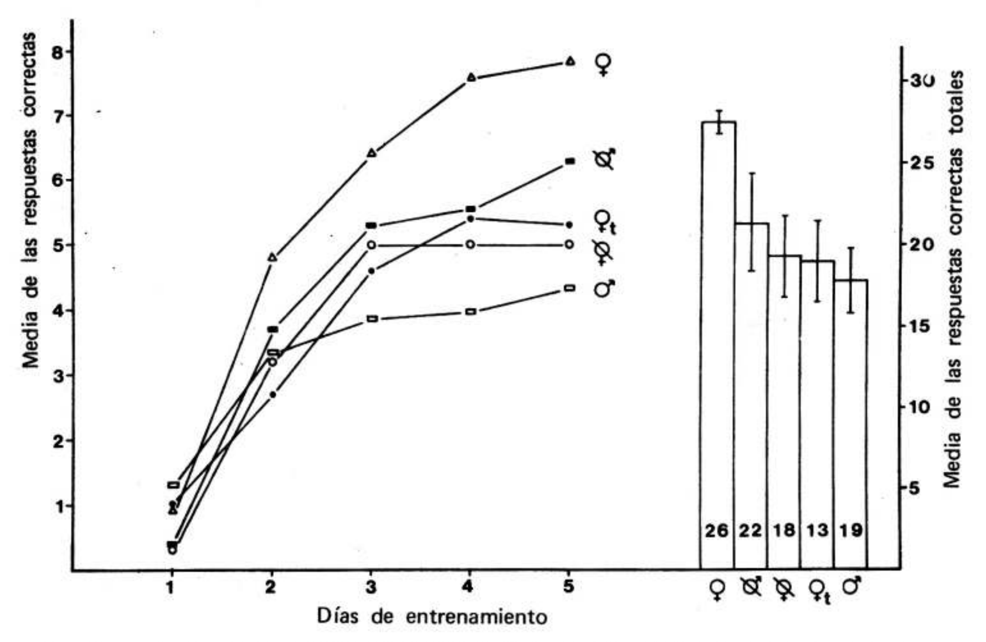


Fig. 2.– Aprendizaje activo. Los puntos en las curvas representan las respuestas correctas medias diarias para cada grupo. Las barras indican las medias (± E. S.) de las respuestas correctas totales. Símbolos y números en las barras se indican en figura 3 (2).

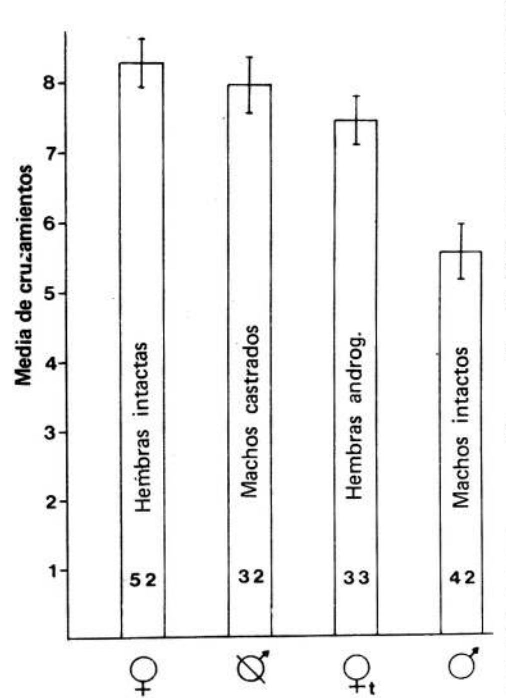


Fig. 3.- Actividad en la caja con iluminación desigual. Las barras muestran las medias (± E.S.) de los cambios de compartimento para cada grupo. Los números dentro de las barras indican la cantidad de animales por grupo. Las leyendas en las barras se refieren al grupo a que corresponden y le dan significado a los símbolos usados al pie de las mismas (6).

en el lugar iluminado de 5 minutos. Los resultados se expresaron en una escala que asignaba un punto por cada minuto cumplido de latencia de cruce. La figura 4 muestra la evolución diaria (olvido) de los grupos así como los puntajes medios totales para cada grupo. En este caso fueron los machos normales el grupo de mejor desempeño pudiendo considerarse los restantes iguales entre sí. Se pudo establecer además una correlación lineal negativa entre el pasivo y la medida de actividad correspondiente.

Como conclusión podemos decir:

1) *Animales normales*: el mejor desempeño en el activo correspondió a las hembras y en el pasivo a los machos.
2) *Hembras androgenizadas*: tienen un desempeño similar a los machos en el a-

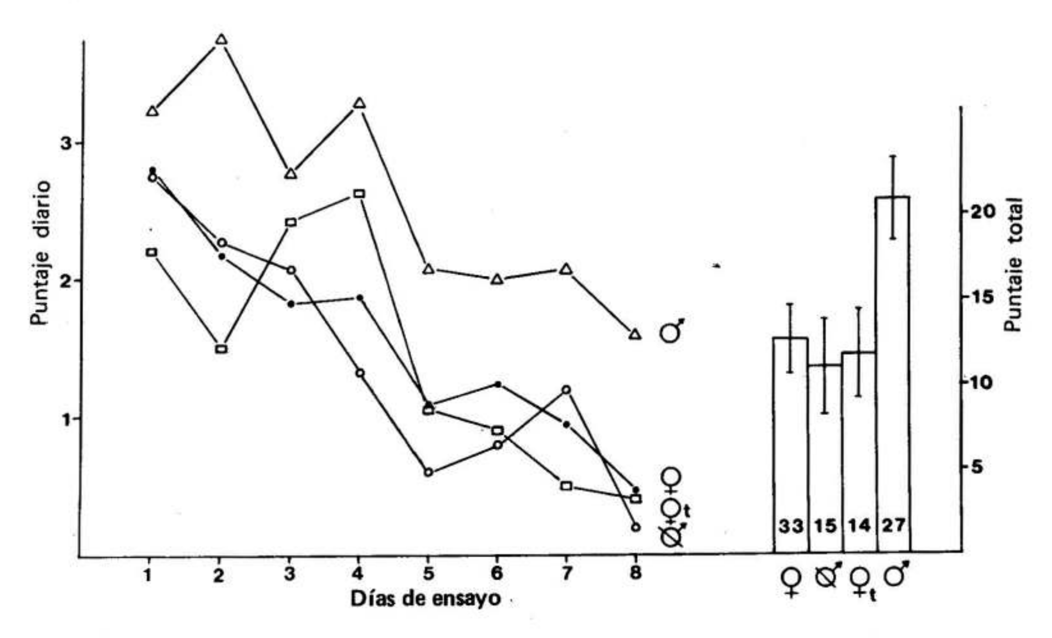


Fig. 4.– Aprendizaje pasivo. Los puntos en las curvas representan el puntaje medio diario para cada grupo. Las barras muestran las medias (± E. S.) del puntaje total. Símbolos y números en las barras como en figura 3 (6).

prendizaje activo, mientras en el pasivo conservan sus características genéticas.

3) *Machos castrados neonatalmente*: conservan su sexo genético en el activo y expresan su sexo hormonal en el pasivo.

4) Similares resultados se encontraron en medidas de actividad; no obstante se pudo establecer solamente la correlación entre aprendizaje pasivo y actividad.

5) El desempeño de los grupos tratados en todos los test se mantuvo dentro de los límites fijados por los animales normales.

BIBLIOGRAFIA

1. DENTI, A., A. EPSTEIN, 1972. Sex differences in acquisition of two kinds of avoidance behavior in rats. Physiol. Behav. *8*: 611-615.

2. DENTI, A., J. A. NEGRONI, 1975. Activity and learning in neonatally hormone treated rats. Acta physiol. latinoam., *25*: 99-106.

3. GERALL, A. A., S. E. HENDRIK., L. JOHNSON, T. BOUNDS. 1967. Evaluation of the effects of early castration in male rats on adult sexual behavior. J. comp. physiol. Psychol., *64*: 206-212, 1967.

4. HARRIS, G. W. 1964. Sex hormone, brain development and brain function. The Upjohn Lecture of the Endocrine Society. Endocrinology, *75*: 627-648.

5. MEYERSON, B. J., L. LINDSTRöM. 1973. Sexual motivation in the neonatally androgen-treated female rat. Horm. Brain Function (Budapest) 443-448, 1973.

6. NEGRONI, J. A., A. DENTI. Passive avoidance learning in neonatally hormone treated rats. Its relation with activity. Acta physiol. latinoam., 1977 (en prensa).

7. PFAFF, D. W., R. E. ZIGMOND. 1971. Neonatal androgen effects on sexual and nonsexual behavior of adult rats tested under various hormone regimens. Neuroendocrinology, 7: 129-145.

8. SACHS, B. D., E. I. POLLAK, M. S. KREIGER, R. J. BARFIELD. 1973. Sexual behavior: Normal male pattering in androgenized female rats. Science, *181*: 770-772, 1973.